Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injektion unter die Schläfenhaut.

Inaugural-Dissertation,

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Genehmigung der

Hohen Medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

am

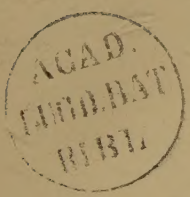
Freitag, den 12. Juni 1903, nachmittags 5 Uhr

in der

Aula Leopoldina der Universität

öffentlich verteidigen wird

Hermann Eppenstein.



Opponenten:

Herr **Erich Bruck,** Arzt.

Herr **Fritz Lange,** cand. med.

Breslau 1903.

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei. E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Referent: Prof. Dr. Filehne.

Flügge, Dekan.

Meinen Eltern.

Als NAGEL(1) das Strychnin zur Behandlung von Sehnervenleiden vorschlug, gab er als Applicationsart die subkutane Injection der Strychninlösung an der gleichseitigen Schläfe an. Diese Anwendungsweise wurde auch noch später von den Augenärzten beibehalten, indem man offenbar fast allgemein von der Ansicht ausging, dass das Strychnin irgendwie direkt von der Schläfe aus an das benachbarte Auge gelange, die von ihm hervorgerufene Erhöhung der Sehschärfe und Vergrösserung des Gesichtsfeldes (v. HIPPEL(2)) also eine wesentlich lokale oder besser regionäre Wirkung darstelle.

Da, wie FILEHNE(3) bewies, die Strychnin-Einwirkung, wenn auch vielleicht nicht ausschliesslich, in der Netzhaut liegt, so könnte man freilich bei der Wirkung der Strychnin-Injektion auf die Funktion des benachbarten Auges an einen regionären Transport denken; andererseits ist die Wahrscheinlichkeit nicht sehr gross, dass (1/2—1 c.c.) einer

---

(1) NAGEL : *Die Behandlung der Amaurosen und Amblyopien mit Strychnin.* Tübingen, 1873.

(2) v. HIPPEL : *Ueber die Wirkung des Strychnins auf das normale und kranke Auge.* Berlin, 1871.

(3) W. FILEHNE : *Zur Beeinflussung der Sinne, insbesondere des Farbensinnes und der Reflexe durch Strychnin.* Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 83, S. 369, ff.

1/2 % Strychninus nitr.-Lösung auf diesem über 2 centim. langen und mit Bindegewebsbarrieren versehenem Wege entgegen dem Lymphstrom bis zur Netzhaut hindurch diffundierte bezw. filtrierte, ohne inzwischen der Resorption in diesem gefässreichen Gebiete anheimzufallen.

Dem experimentellen Versuche, die Frage zu lösen, ob unsere Strychnin-Injektion wesentlich eine regionäre oder resorptive Wirkung hervorbringt, stehen verschiedene Methoden zu Gebote, zunächst exakte Gesichtsfeld-Messungen.

Im Gegensatz zu den Angaben NAGEL's fand FILEHNE (1) : Die Strychnin-Injektion an der Schläfe des Menschen ruft eine in beiden Augen gleichmässige Erweiterung des Gesichtsfeldes hervor oder wenigstens am gleichseitigen Auge nicht öfter eine solche als am entgegengesetzten und dies auch, wenn man die gleiche Dosis an einer anderen Körperstelle subkutan beibringt.

Danach muss man wohl annehmen, dass die Gesichtsfelderweiterung infolge von Strychnin-Injektion an der Schläfe ausschliesslich auf resorptivem Wege zu Stande gekommen ist. Nun ist bei der Verwertung von Gesichtsfeld-Befunden stets der Einfluss der Suggestion und überhaupt die Unsicherheit von Resultaten, die auf subjektiven Warhnehmungen beruhen, zu beachten. Und wenn auch in FILEHNE's Versuchen, wie die in bez. auf regionäre Wirkung negativen Resultate zeigen, keine Suggestion stattgehabt hatte, so war es doch vielleicht wünschenswert, eine Versuchsmethode anzuwenden, die an objektiven Resultaten erkennen liess, ob bei subkutaner Injection an der Schläfe eine regionäre Wirkung statthat.

Durch objektive Befunde suchte VINCI (2) an Tierexperimenten die Frage zu lösen.

Er injicierte Hunden und Kaninchen eine Salzlösung unter die Schläfenhaut, die dann ev. leicht am herausgenommenen Bulbus oder im Bindehautsack oder im Kammerwasser des Auges durch eine chemische Farbenreaktion nachweisbar sein sollte. Zeigte sich nun die betreffende Reaktion an dem Auge der injicierten Seite ausschliesslich bezw. stärker oder zeitiger als an dem andern, so musste die Lösung auf regionärem Wege an oder in dieses Auge gelangt sein. Im Prinzip lässt sich gegen diese Methode kaum etwas einwenden. Da der Autor keinen Unterschied in den Versuchsergebnissen zwischen Hund und Kaninchen bei gleicher

(1) Loc. cit.

(2) VINCI : *Sulla diffusione all' occhio di alcune sostanzo iniettate alle tempia.* Palermo, 1902; Mitteilungen auf dem V. internationalen Congress für Physiologie. Turin, 17—21 September 1901.

Dosierung anführt, so habe ich zur Nachprüfung und Kritik hauptsächlich das Kaninchen benutzt, zumal meine Vorversuche an diesem z. T. negativ waren und in diesem Falle das kleinere Tier bei gleichen Dosen die grössere Beweiskraft besitzt.

Als Schläfe fasst man beim lebenden Kaninchen wohl am ehesten die Gegend zwischen dem med. und lat. Ohrlöffelansatz und dem Orbital-Rand auf; von letzterem etwa 1—1 1/2 centim. entfernt kam die Kanülenspitze in dieser Gegend zu liegen, die von aussen als flache Einsenkung zu palpieren ist.

Der subcutane Weg von hier nach der Augenhöhle ist durch mässig festes Bindegewebe versperrt, das, dem lig. canthi ext. des Menschen entsprechend, vom äusseren Augenwinkel nach dem Orbitalrand zieht. Die Straffheit des subcutanen Gewebes in der Schläfengegend ist relativ hoch: nach meinen Versuchen muss der Flüssigkeitsdruck über doppelt so hoch sein, als in der Scheitelgegend, damit in beiden Fällen in der Zeiteinheit eine gleiche Menge einfliesst. Je grösser aber die Spannung im subcutanen Gewebe, um so höher der Druck, mit dem die subcutan injicierte Flüssigkeit mechanisch durch Gewebs-Lücken und-Spalten hindurchgepresst wird.

Spielt dies physikalische Moment bei der Injection von 1/2—1 c.c. an der Schläfe des Menschen (mehr pflegt man hier nicht zu injicieren), auch nur eine geringe Rolle, so wird man jedenfalls bei einem Vergleichs-Versuche am so viel kleineren Kaninchenschädel die Flüssigkeitsmenge und dadurch den Druck nicht steigern können, ohne in den Versuchsbedingungen damit wesentlich abzuweichen.

Da ausserdem der Weg von dem Schläfen-Injektions-Punkt bis zur Augenhöhle des Kaninchens etwa halb so lang ist als der entsprechende am Menschen, so kann man im Tierversuch auch die Concentration der betr. Lösung gegenüber der bei der Strychnin-Injektion verwandten (1/2 %) nicht viel steigern, ohne damit der Diffusion des betreffenden Salzes einen unberechtigt weiten Spielraum zu gewähren.

Also entsprechende Flüssigkeitsmenge und Concentration sind die Vorbedingungen, wenn man die Resultate von Vinci's Untersuchungsmethoden auch auf die am Menschen geübte Strychnin-Injection anwenden will.

Erfüllt Vinci diese Vorbedingungen?

Indem er, wie er am Anfang seiner Arbeit erklärt, es für eine sichere Thatsache hält, dass nur das benachbarte Auge bei der Schläfen-Injektion durch Strychnin beeinflusst werde, liegt ihm nur daran zu beweisen, dass wirklich eine lösliche Substanz, an der Schläfe injiciert, an und in das

entsprechende Auge gelangen könne, ehe sie vom Körperkreislauf dahin gebracht würde. Um dies Ziel zu erreichen, braucht er freilich kein Mittel zu scheuen. Nach Injektion von grossen, stark concentrierten Flüssigkeitsmengen an der Schläfe, gelingt es ihm, nach einiger Zeit die Substanz am temporalen Teil des entsprechenden Bulbus chemisch nachzuweisen; aber was will das für die Wirkungsart der ärztlichen Strychnin-Injektionen am Menschen sagen, wenn Vinci hier 2—5×so grosse Flüssigkeitsmengen mit 4—25 × so starker Concentration auf einem kleineren Wirkungsfeld verwendet; und doch glaubt er damit die regionäre (lokale) Wirkung der Strychnin-Applikation erwiesen zu haben; dabei giebt er als Beförderungskraft stets nur die Diffusion an, ohne an die grob physikalische Druckkraft zu denken, die derart grosse Flüssigkeitsmengen von dem elastischen Gewebe empfangen.

Bei Nachprüfung und experimenteller Kritik wandte ich der Einheitlichkeit halber stets die auch von Vinci benutzte und im Befund abgebildete Violet-Reaktion von salicylsaurem Natrium mit Eisenchlorid an, zumal da der Autor bei seinen Versuchen keinen Unterschied in der Verwendbarkeit seiner verschiedenen Farbenreaktionen erwähnt. Die Injection an der Kaninchenschläfe hat übrigens mit grosser Vorsicht zu erfolgen; die Tiere sind in dieser Gegend, besonders gegen Einspritzung grösserer Flüssigkeitsmengen, recht empfindlich und bei einiger Unruhe des Tieres dringt die Nadel der Injektions-Spritze leicht bei den engen räumlichen Verhältnissen in oder durch die Maschen des bindegewebigen Septums, das oben geschildert wurde : ein Teil der Flüssigkeit fliesst direkt in die Augenhöhle und dann erhält man (natürlich) an Orbita und Bulbus im lateralen Abschnitt ein Violet von schönster Farbenpracht, die etwa den von Vinci als klassisch abgebildeten Versuchen entspricht. Auch die Enucleation des Bulbus muss mit Vorsicht erfolgen. Jedes Herumwühlen im Orbitalfett verbreitet künstlich die ev. vorhandene Salzlösung und bringt sie aus tieferen Teilen an die Oberfläche der Orbita und an den Bulbus selbst heran. Dass Hände und Instrumente bei der Enucleation frei von der gesuchten Lösung sein, bzw. gehalten worden müssen, ist ja selbstverständlich.

In seiner ersten Versuchreihe injiciert Vinci 0,1—0,5 gr. der betr. Substanz und zwar in nicht weniger als in 2—5 c.c. Wasser unter die Schläfenhaut und tötet das Tier nach 1/2—1 Stunde. Enucleirte er jetzt den Bulbus der injicierten Seite, so wurden die äusseren 2/3 von Bulbus und Orbita durch das Reagens entsprechend gefärbt; als Musterbeispiele führt er Versuche an, in denen er die, wie er selbst sagt, starke Dosis von

0,3—0,5 gr. in 3—5 c.c. Wasser injicierte und die Enucleation nach 1/2—3/4 Stunden vornahm. Dasselbe Resultat erhielt er auch am toten Tiere, was freilich durch Wegfall des Lymph- und Blutstromes und infolge der veränderten Diffusionsqualitäten mit den Verhältnissen am lebenden Menschen noch weniger in Vergleich zu setzen ist.

Aber auch den positiven Befund der ersten Versuchsreihe Vinci's konnte ich am lebenden Kaninchen nur teilweise bestätigen, wenn ich auch 0,5 Na. salic. in 5 c.c. Wasser gelöst injicierte und bis zur Enucleation fast eine Stunde wartete, wo dann um die Injektionsstelle herum noch die primäre Anschwellung des Flüssigkeitsdepots sichtbar bezw. tastbar war; auch dann konnte ich unter Beobachtung oben erwähnter Vorsichtsmassregeln bei Injektion und Enukleation die Violet-Reaktion nur in (den lateralen Teilen) der *Orbita* und des peribulbären Fettgewebes erhalten. Erst bei noch stärkeren Concentrationen der Injectionsflüssigkeit zeigte der Bulbus selbst, also die Aussenfläche der Sklera unter einer grossen Anzahl von Versuchen in einem einzigen Falle — und auch hier nicht ganz sicher — die Violet-Reaktion mit Eisenchlorid; auf dieses Verhalten des Bulbus werden wir noch unten bei Besprechung der 3ten Versuchsreihe Vinci's zurückzukommen haben.

Seine zweite Versuchsreihe beruht auf der Reaktion von Jodkalium-Lösung mit pulverisiertem Calomel. Je nach der Menge der Substanzen und dem Grade der Durchmischung entsteht dabei durch Bildung von Quecksilber-Jodür eine gelbliche und mehr oder minder zeitig eine grünlich-schwärzliche Färbung des Calomels. Vom Jodkalium injiciert Vinci wiederum 0,5 gr. in 4 c.c. Wasser gelöst, unter die Schläfenhaut und pulvert reichlich, ohne Dosierung Calomel in die Bindehaut-Säcke. Die charakteristische Reaktion tritt auch in dem Auge der nicht injicierten Seite auf, in dessen Nähe sich Jodkali *nicht* befindet: folglich ist es durch Resorption in die Thränendrüsen bezw. in die Conjunctiven gelangt, die es jetzt, zumal durch das Calomel gereizt, absondern, wobei es übrigens durch die Bildung von Quecksilberjodür zu starker entzündlicher Reizung und Schwellung der Conjunctiven kommt. Nun tritt bei Vinci der gelbliche Farbenton im Auge der injicierten Seite 5—10 Minuten, und ebenso die grünliche Verfärbung des Calomels etwa 15 Min. früher auf, als die entsprechenden Vorgänge am andern Auge; nach meiner Beobachtung erscheint die Gelbfärbung etwa gleichzeitig, nimmt aber auf der Seite der Injektion intensiver zu und wird, wie bei Vinci, früher schwarz-grün, als auf der anderen Seite. Dies spricht dafür, dass zuerst die Quecksilberjodür-bildung beiderseits gleichmässig beginnt, also zunächst beiderseits eine

resorptive Erscheinung ist. Die sich dann entwickelnden entzündlichen Erscheinungen können aber, als pathologisch für unsere Betrachtungen nicht herangezogen werden.

Wie dem aber auch sei : der allmähliche Eintritt der Farbenreaktion, der nicht genau abzuwägende Einfluss der entzündlichen Reizung machen diese Methode jedenfalls ungeeignet für eine Entscheidung der strittigen Frage.

Noch ungeigneter für diesen Zweck, weil in ihren Resultaten äusserst unsicher, ist aber die dritte Versuchsreihe.

Hier will Vinci zeigen, dass seine an der Schläfe injicierten Salzlösungen auf regionären Wegen auch wirklich bis in das Innere des Auges eindringen. Wiederum injiciert er unter die Schläfenhaut 0,5 gr. Na. salicyl. in 4 c.c. Wasser gelöst und sucht dies nach 1/2—3/4 Stunden im Kammerwasser durch seine Violet-Reaktion mit Eisenchlorid nachzuweisen; nun aber erhält man in Kammerwasser des anderen Auges ebenfalls die Reaktion und da hier kein Salicylat in der Nähe des Bulbus vorhanden ist, so muss der Blutkreislauf es nach resorptiver Aufnahme von der Schläfe her hierher gebracht haben : sei es nun mit direkter Abscheidung aus den Gefässen des Ciliarkörpers, u. s. w., sei es durch primäre Abscheidung aus den Thränendrüsen analog dem Jodkalium der 2. Versuchsreihe und erst secundärer Rückresorption bezw. Diffusion in die vordere Kammer oder endlich auf beiderlei Weise.

Vinci muss also, um zu erweisen, dass die Salzlösung wirklich regionär in das Innere des entsprechenden Auges gelangt ist, in dessen Kammerwasser die Farben-Reaktion zu einer Zeit schon erhalten, wo sie in dem des anderen Auges noch nicht vorhanden ist, indem er erwartet, dass der direkte Weg einen rascheren Transport gewährt, als Resorption, Kreislauf und die dann erst irgendwie erfolgende Abscheidung ins Kammerwasser.

Dieser Nachweis gelingt ihm bei der bisherigen Versuchsanordnung nicht : zu welchem Zeitpunkte er auch die Kammern punktiert, er erhält entweder gar keine oder schon auf beiden Seiten die characteristische Reaktion mit dem Kammerwasser. Dies kann uns aber kaum Wunder nehmen; auch nachdem er zwecks genauerer Controlle jeden Moment zu öffnende Dauerkanülen in die vorderen Kammern eingeführt hat, bekommt er im Eintritt der beiderseitigen Reaktion nur eine Zeitdifferenz von 3 Minuten, wenigstens nach dem einzigen darüber veröffentlichten Protokoll, und wenn auch der Autor im Text angiebt, dass in andern Versuchen die Differenz um zwei Minuten grösser war, so sind doch

solche Zeitunterschiede bei einer vorherigen Beobachtungsdauer von gegen 40 Minuten nicht sehr beweiskräftig; schon 6 Minuten nach dem Beginne der ersten Reaktion ist aber nach Vinci's Versuchsprotokoll die Reaktion beider Kammerwasser von gleicher Intensität; sollte man bei der feinen Abstufbarkeit dieser Farbenreaktionen nicht erwarten, dass dasjenige Kammerwasser, das auf zweierlei Wegen seine Salzlösung bezogen hätte, nach 6 Minuten auch eine stärkere Reaktions-Färbung zeigen müsste? Es sei denn, dass die regionär transportierte Salzmenge so winzig wäre, dass sie einen nur zeitlichen und noch dazu so kleinen Unterschied hervorzurufen vermag.

Aber selbst dieses Zugeständnis ist nach Vinci's Versuchsanordnung noch nicht einwandsfrei : wenn, wie oben erwähnt, das Kammerwasser beider Augen seine aus dem Kreislauf erhaltene Salzmenge nicht diesem direkt, sondern, — wenn auch nur zum Teil, — dem Thränensekret zu verdanken hat, so fragt sich, ob dieses auf der injicierten Seite nicht etwa reichlicher produciert wird : das ist aber bei der starken Reizung von Trigeminus-Fasern durch die grosse subcutane Flüssigkeits- und Salzmenge wohl vorstellbar, wofür auch das Zukneifen des benachbarten Auges spricht, ein Symptom, das die Versuchstiere während und nach der Injection oft gezeigt haben.

Uebrigens ist es ausserdem noch nach meinen Beobachtungen nicht wahrscheinlich, dass die von Vinci an der Schläfe injicierten 0,5 gr. Salz in 4 c.c. Flüssigkeit gelöst ins Augeninnere auf regionärem Wege gedrungen sein sollten; zunächst fiel es in dieser Beziehung auf, dass in fast keinem der betreffenden Versuche, in denen das Kammerwasser die Violet-Reaktion zeigte, die Aussenfläche des Bulbus (Sklera), die gesuchte Reaktion darbot, während man eine solche zurückbleibende Imbibition doch als Zeichen einer stattgehabten regionären Durchwanderung erwarten durfte. Freilich könnte man dies in Analogie setzen zu folgendem : Wenn man eine Natr. salicyl. Lösung, die trotz äusserster Verdünnung eben noch die Violet-Reaktion in verdünnter Eisenchloridlösung zeigt, auf Filtrierpapier bringt, das mit letzterem befeuchtet ist, so erhält man die Reaktion nicht mehr. Andererseits aber kann man einen herausgenommenen Kaninchen-Augapfel 1 Stunde lang in einer Na. salicyl. Lösung 1 : 10000 die noch eine sehr deutliche Reaktion gewährt, liegen lassen, ohne dass hernach das Kammerwasser, übrigens auch nicht die Aussenfläche der Sklera nach kurzen Abspülen, die Farbenreaktion zeigte, während in einer Lösung 1 : 1000, wo dann die Reaktion im Kammerwasser auftritt, auch der Bulbus selbst dieselbe deutlich zeigt; endlich hat ja erst jüngst

Wessely(1) an lebenden Kaninchen gezeigt, wie wenig Salzlösung in die vorderere Augenkammer eindringt, selbst wenn man sie direkt unter die Conjunctiva bulbi injiciert.

Zur exakteren Prüfung der 3ten Versuchsreihe Vinci's (Controlle der angeblich regionären Ueberwanderung ins Kammerwasser durch Dauerkanülen) habe ich mich bemüht, zu verhindern, dass während einer Stunde nach der Injektion eine Salicyl-Reaktion der Kammerwasser auf resorptivem Wege zu stande käme. Dies glaube ich durch die beiderseitige Unterbindung der Carotis communis erreicht zu haben. Denn nach meinen Versuchen ist der Collateralstrom (durch den Circulus arteriosus) dann offenbar nicht stark genug, um in einer Stunde so viel Salz in die betreffenden Augenteile zu führen, dass die Reaktion des Kammerwassers positiv würde. Dies zeigte sich an mehreren Parallelversuchen mit freien und unterbundenen Carotiden, wobei sogar die unter der Bauchhaut injicierte Salzmenge doppelt so gross war (1 gr. in 5 c.c. H_2O) als bei Vinci: bei unterbundenen Carotiden blieb die Reaktion nach einer Stunde aus, während sie im anderen Falle, bei so grosser Salzmenge stets, zu dieser Zeit eingetreten war.

Injicierte ich nun eine eben so grosse und eben so stark concentrierte Na. salicyl. Lösung unter die Schläfenhaut eines Kaninchens, so fiel mehrmals ebenfalls beiderseitig die Reaktion des Kammerwassers nach 1 Stunde negativ aus; einmal freilich zeigte das Kammerwasser auf der Seite der Injection und zwar nur auf dieser die Reaktion; dabei reagierte auch das Gewebe der Sklera selbst: hier also, bei dieser ungeheuren Concentration und grossen Flüssigkeitsmenge, scheint, zumal bei der Behinderung des Kreislaufs und damit auch der Resorption die Grenze (beim Kaninchen) nun endlich gefunden zu sein. Hier käme mitunter ein wirkliches, sicher nur regionäres Ueberwandern ins Augeninnere vor.

Soviel zur Kritik der Vinci'schen Methoden und Versuchsbefunde. Wie weit letztere richtig oder unrichtig sein mögen, sie beweisen uns kaum etwas neues; denn dass es mechanisch gelingen müsse, grosse Quantitäten von Flüssigkeit weit fortzutreiben und dass diese dann, wenn stark concentriert, in Diffusions-Verkehr mit den anderen Geweben treten können, das ist selbstverständlich; für die Frage der resorptiven oder regionären Wirkung bei therapeutischer Anwendung des Strychnins beweist das nichts. Was die Steigerung der dabei verwandten Flüssigkeits-

(1) K. Wessely: *Experimentelles über subconjunctivale Injektionen.* Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirkung lokaler Reize. Deutsch. medic. Wochenschr., 1903, Nr 7 und 8.

menge und Concentration auf sich hat, ersieht man, wenn man diese beiden Faktoren, von denen keiner bei der ärztlichen Strychnin-Applikation wesentlich gesteigert werden kann, hier im Versuche einzeln variiert, also zuerst bei Flüssigkeitsmenge von 1 c.c. (mehr pflegt man an der Schläfe nicht zu injicieren) die Concentration, und dann bei einer Concentration von 1—2 % (therapeutisch 1/2 %) die Flüssigkeitsmenge steigert, bis eine regionäre Wirkung erzielt ist. Zu diesem Verfahren eignet sich nur die Anordnung der ersten Versuchsreihe Vinci's, da nur sie einfache und einwandfreie Befunde darbietet.

Nach Injection von 1 c.c. Flüssigkeit mit steigendem Gehalt an Na. salicyl. zeigte sich (am Kaninchen) nach 1/2—3/4 Stunden auch bei starken Concentrationen an Orbita und Bulbus Aussenfläche keine Reaktion. Präparierte ich dann vorsichtig die Schläfenhaut von den Augenseite her ab, so färbte die Reaktion das Unterhaut-Bindegewebe bis an den Orbitalrand heran. Dieser Befund ergab sich auch noch bei einer Concentration von 50 %, nur dass hier vielleicht die tiefsten Schichten der lateralen Orbita (Periost) die Reaktion bereits darboten.

Umgekehrt lässt sich die Flüssigkeitsmenge bei Injektionen von 1—2 % Lösungen steigern, ohne dass diese in der Orbita nachweisbar würden. Die Salicyl-Reaktion auf Eisenchlorid dehnt sich dann im subkutanen Gewebe weithin über Kopf- und Gesichtsschädel auch längs des Orbitalrandes (des entsprechenden Auges) hin aus, ist aber in der Orbita selbst nicht zu erhalten. So erhielt ich selbst 1 Stunde nach Injection von 10 c.c. Na. salicyl. (1 %), einer für die Kaninchen-Schläfe ungeheuren Flüssigkeitsmenge, keine Reaktion in der Augenhöhle.

Also erst wenn man beide Faktoren, die bei der regionären Wirkung eines an der Schläfe des Menschen injicierten Arzneistoffes in Betracht kämen, Concentration und Flüssigkeitsmenge, vergrössert, erhält man mehr oder minder die Befunde Vinci's, und ein Ergebnis, wie in seinen colorierten Abbildungen, erst dann, wenn beide Einflüsse ins Ungeheuerliche gesteigert werden.

Ich habe deshalb, da im Tierversuch ein Nachweis des Strychnins selbst sich zu schwierig gestalten dürfte, zum Ersatz dieses für unsere Zwecke das Atropin gewählt, dessen Wirkung (auf die Pupillenweite) beim Kaninchen schon bei einer Concentration und Flüssigkeitsmenge objektiv gemessen werden kann, wie sie den Verhältnissen bei der therapeutischen Strychnin-Injektion am Menschen ungefähr entspricht; als zweiter Vorteil des Atropins muss die Nachbarschaft der Ziele, d. h. der Angriffspunkte beider Mittel im Auge gelten : denn, wenn überhaupt auf direktem Wege

von der Schläfe her, würden unter sonst gleichen Bedingungen zwei Lösungen wohl auf demselben Wege und etwa zu gleicher Zeit an der Netzhautperipherie und andererseits an den Oculomotoriusendigengen in der Iris anlangen.

Bei Atropin-Einwirkung von der Schläfe her müsste sich, falls ein regionäres Hingelangen von Arzneistoffen überhaupt in Betracht kommt, die Pupille der betreffenden Seite allein oder jedenfalls mehr erweitern als die der anderen Seite, da ja dann in dem einen Auge mehr Atropin — eben das auf regionärem Wege hingelangte — sein müsste. Allerdings: tritt bei sehr kleinen Dosen gar keine Pupillenerweiterung ein, so beweist das noch nichts gegen eine regionäre Wirksamkeit; es braucht eben dann die geringe Menge Atropin gar nicht bis ins Auge auf direktem Wege gelangt zu sein; andererseits können allzugrosse Dosen schon durch Resorptionswirkung eine rasche, eventl. maximale Erweiterung bewirken, sodass die regionäre Wirkung sich nicht mehr bemerkbar macht. Bei geeigneter Dosierung aber lässt sich die Veränderung der Pupillengrösse so allmählich herbeiführen, dass jede Differenz um 1/2 mm. noch gut durch Zirkelmessung verfolgt werden kann.

Einen noch feineren Massstab für die Messung geringfügiger Differenzen in der Atropinisierung beider Augen bietet das Einträufeln sehr verdünnter, eben wirksamer Eserinlösungen, indem hier die Pupille desjenigen Auges bei der zunehmenden Verengerung zurückbleibt, das stärker atropinisiert ist, also mehr Atropin im Innern beherbergt. (Analog dem Schömann'schen Versuch).

Um die Pupillen unter sonst gleichen Bedingungen zu haben, wurden die Versuche im Dunkelzimmer vorgenommen: das Kaninchen war aufgespannt und in gleicher Entfernung standen beiderseits symmetrisch zwei gleich starke Glühlampen. Binnen 1/4—1/2 Minute vorübergehende beiderseitige Pupillenerweiterungen kommen nicht in Betracht. Ihnen liegen plötzliche Aufregungszustande des Versuchstieres zu Grunde, die nach Möglichkeit aus dem Versuche auszuschalten sind.

Ich habe nun bei Atropin-Injektionen an der Kaninchen-Schläfe, die in der Dosierung ungefähr der Strychnin-Anwendung am Menschen — nicht etwa blos relativ — gleich waren (2—5—10 mgr auf 1 c.c. Wasser), stets ein genau gleiches Verhalten beider Pupillen bemerkt: Grösse, Lichtreaktion, die schliessliche (allmähliche) Verengerung durch eben wirksame Mengen Eserin waren stets auf beiden Seiten gleich. Dabei trat die resorptive Wirkung schon nach wenigen Minuten (4—14) allmählich ein, das spricht nicht dafür, dass schon vor der Beförderung durch den

Kreislauf ein direkter Weg das Strychnin ins benachbarte Auge führe. Die Beobachtung, d. h. stetige vergleichende Messung geschah dann während einer Zeitdauer, in der einerseits die Strychninwirkung am menschlichen Auge deutlich nachweisbar ist, und in der andererseits nach Vinci die regionäre Ankunft des Strychnins, stattgefunden haben musste (1/2—3/4 Stunde). Diese Messungen ergaben nie einen Unterschied zwischen den beiden Pupillengrössen. Besonders beweisend ist es aber, dass auch auf beiderseits gleichmässiges Einträufeln einer eben wirksamen Eserinlösung die Pupillenweite bei mitteler Atropinisierung stets gleichmässig auf beiden Augen zurückging.

Dies etwa ist das zusammengefasste Ergebnis meiner Versuche an der *Kaninchen*pupille; im einzelnen gestalten sich die Resultate in Beziehung auf Zeit und Grösse des Ausschlags ziemlich verschieden; die Wirkung von Atropin und Eserin ist eben auch bei Kaninchen von demselben Gewicht durchaus nicht gleich. Ausserdem sind die Pupillen verschiedener Kaninchen in sehr verschiedenem Masse erweiterungsfähig, während manche auch eine starke Atropinisierung nur in einer Herabsetzung, bezw. Aufhebung des Lichtreflexes anzeigen; bei anderen wieder fehlte gerade dieser schon in der Norm in mehr oder minder starkem Masse.

So lag es denn nahe, als zweites Versuchstier die Katze zu wählen: bei ihr hat bekanntlich die Pupillen-Licht-Reaktion einen ausserordentlich weiten Spielraum und geschieht mit grösster Raschheit und Deutlichkeit; so ist also der relative Grad der Atropinisierung eines Katzenauges sehr leicht zu beobachten, selbst wenn man Zirkel und Massstab gar nicht dazu benutzt. In der Tat ist die Katzenpupille gegen das Atropin ausserordentlich empfindlich: schon 7 Minuten nach subkutaner Injection von noch nicht 1 mgr. an der Schläfe sah ich völlig gleichzeitige Erweiterung beiderseitig eintreten mit Aufhebung des Lichtreflexes sowie Unerregbarkeit durch Eserin. Beweist dieser Versuch auch nichts dagegen, dass nicht doch ein Teilchen Atropin (Strychnin) bis zum Augeninneren hindurch diffundieren, und so der Resorption entgehen kann, so sieht man doch, wie rasch diese einsetzt und mit welcher Promptheit das Verhalten der Pupillen uns ihre Wirkung erkennen lässt. Aber auch bei noch kleineren Atropindosen, die sicher keine völlige Pupillenlähmung herbeiführten, liess sich kein Unterschied im Grade der Atropinisierung der beiden Augen entdecken. Nach der einseitig applicierten winzigen Gabe von 1/20 mgr. Atrop. sulf. in 1 c.c. Wasser gelöst entwickelt sich in 15—30 Minuten beiderseits gleichmässig eine Trägheit der Pupillen-Reaktion, und nach darauf folgender nochmaliger Injektion derselben Dosis

in etwa 15 Minuten eine beiderseits gleichmässige Erweiterung und noch trägere und unvollständigere Reaktion. Träufelte ich jetzt je einen Tropfen einer 1/2 ‰ Eserinlösung in die Augen, so wurde nach einiger Zeit die Lichtreaktion beiderseits gleichmässig wiederum lebhafter. Die Pupillen wurden wiederum gleichviel enger, um schliesslich beide nach 1/2—3/4 Std. in wiederum gleicher Weise auf längeren stärkeren Lichtreiz mit fast maximaler Verengerung zu reagieren.

Nachweisbar wirksame Mengen sind auf regionärem Wege also sicher nicht ins benachbarte Auge gelangt; ob aber noch kleinere, in ihrer Wirkung nicht nachweisbare Mengen etwa hinkommen können, das ist eine Frage, die wohl kaum noch Interesse bietet.

Aus den Protokollen seien einige im Auszug wiedergegeben.

I. A) Versuchsreihe.

Injektion von Natr. salicyl. unter die Schläfenhaut von Kaninchen. Reaktion mit Eisenchlorid : + pos.; — neg.

1. 10 h. 28′. Subkutane Injektion von 0,5 c.c. Na. salicyl. Lösung (0,5 gr. 4 c.c.) an der rechten Schläfe, grosses Oedem, noch sehr deutlich nach 1/2 Stunde. Injektion unter geringem Druck.

11 h. 8′. Tod durch Verblutung : Bauchaorta durchschnitten.

11 h. 10′. Enukleation des rechten Auges : Bulbus — (keine Violet-Reaktion) mit Eisenchlorid. Orbita ca. 1/3 + (Violet-Reaktion). Inneres des Bulbus —.

11 h. 30′. Linkes Auge : Bulbus aussen und innen. —, Orbita —.

11 h. 40′. Die subkutane Reaktion reicht bis an den Orbitalrand des linken Auges und über fast den ganzen obern und vordern Schädel.

2. 5 h. 30′. Subkutane Injektion von 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 8 an der rechter Schläfe ; geringer Druck ; grosses Oedem.

6 h. 25′ Tod durch Verblutung.

Rechts : Orbita : 1/3 (temporal,) + ; nach nasal zunehmend —; Bulbus = Fett ebenso. Kammerwasser +.

Links : Bulbus und Orbita? (Blutung) Kammerwasser +. Harn stark +.

3. 4 h. 50′. 1 c.c. Na. salicyl. Lös. 1 : 1 subkutan an rechter Schläfe injiciert.

5 h. 25′. Rechts : Bulbus sicher —; Orbita (oberflächliche Schichten) —, ebenso beide Kammerwasser. Reaktion nach Abzug der Haut bis an den Orbitalrand +, vielleicht auch tiefere Schicht der Orbita (Periost).

4. 12 h. 30′. Subkutane Injection von 10 c.c. Na. salicyl. 1 : 100 an rechter Schläfe.

1 h. 30′. Bauchaorta durchschnitten. An den Augen nirgends Reaktion. Subkutane Reaktion bis in Nähe des Orbitalrandes.

I. B).

(Mit Abtrennung der Carotiden.)

5. *a)* Carotiden beiderseits abgeklemmt.

10 h. 55′. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 unter die Bauchhaut injiciert.

11 h. 55′. Carotis durchschnitten. Kammerwasser beiderseits —. Harn +.

b) (Controllthier) 11 h. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 unter Bauchhaut (Carotiden frei).

12 h. Bauchaorta durchschnitten; Kammerwasser +; Harn +.

6. 11 h. 12′. Beide Carotiden abgeklemmt.

11 h. 15′. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 an der rechten Schläfe injiciert, grosses Oedem; rechtes Auge dabei zu, nach 5 Minuten auf, rechter Löffel erhoben.

12 h. 10′. Carotiden durchschnitten, noch immer Oedem an der Schläfe!

12 h. 15′. Rechtes Auge (enucleirt): Kammerwasser —; Bulbus —; Orbita ca. 1/3 +.

12 h. 30′. Linkes Auge: alles —.

Subkutane Reaktion dehnt sich über den hinteren Teil des rechten Gesichtsschädels weit aus; die noch starke Reaktion am Orbitalrand geht dann in die schwächere intraorbitale über. Harn stark +.

---

7. 6 h. 36′. Reichlich in beide Augen Calomel.

6 h. 38′. R. S. 4 c.c. J. K. 1/2 : 4.

6 h. 43′. Beiderseits weiss.

6 h. 48′. » »

6 h. 50′. Calomel nochmals in beide Augen.

6 h. 55′—60′. In beiden Augen leichte Gelb- (gleichmässig) färbung. Noch mehrmals Calomel.

7 h. Rechts undeutliche. Gelb-schwärzliche Färbung an umschriebener Stelle sonst beide gleichmässig gelb. Starke Conjunctivitis und Schwellung.

7 h.—7 h. 10′. Die schmutzig-schwärzliche Färbung nimmt rechts zu.

7 h. 10′. Ist sie auch links sichtbar.

7 h. 10′—30′. Die schwärzliche Färbung nimmt rechts rascher zu als links.

7 h. 45′. Beiderseitig fast gleich schmutzig gelb.

II. Versuchsreihe.

Injection von Atrop. sulf. unter die Schläfenhaut. Messung der Pupillenweite; zum Teil nachherige Prüfung mit Eserin.

8. *a)* am Kaninchen.

4 h. 15′. Pupille fast 6 mm., gleich; prompte Reaktion beiderseitig.

4 h. 23′. Injection r. S. (fast) 1 c.c. Atrop. sulf. 1 %.

4 h. 24′. Pupille beiderseitig 7 mm.

4 h. 27′. » » 8 »

4 h. 42′. » » 8 » Reaktion beiderseitig fast aufgehoben.

5 h. 2′. » » 8 »

9. Pupillen reagieren prompt.

12 h. 33′. 1 c.c. mit 2 1/2 mgr. Atr. sulf. r. S.

12 h. 35′. Beiderseitig 6 mm. prompte Reaktion.

12 h. 38′. » » »

12 h. 42′. Reagiert träger (beiderseitig), weniger; beiderseitig 7 mm

12 h. 50′. Beiderseitig 7 mm.

12 h. 54′. Reaktion beiderseitig gering geg. Anf.

1 h. 2′. » » » » »

1 h. 4′. Beiderseitig 1 Tr. Eserin 1/2 o/oo.

1 h. 10′. » » » » »

1 h. 12′. » 8 mm. Reaktion beiderseitig prompt, viell. etw. weniger als anfangs.

1 h. 15′. Beiderseitlg 1 Tr. 1/2 o/oo Eserin.

1 h. 22′. » 8 mm. Reaktion.

1 h. 23′. » 1 Tr. 1 o/oo.

1 h. 32′. » 7 mm.

1 h. 34′. » 1 Tr. 1 o/oo.

1 h. 39′. » 1 Tr. 1 o/oo.

1 h. 42′. » 7 mm. Lichtreakt. zieml. prompt.

1 h. 44′. Je 1 Tr. 1 o/oo.

1 h. 54′. Beiderseitig 6 mm., geringe Reaktion.

10. *b)* an Katzen.

12 h. 43′. Atropin r. S., ca 1/2 Spritze, 1,5/1000.

12 h. 47′. Schwächere Lichtreaktion, etw. weit.

12 h. 50′. Keine Lichtreaktion. Pupille weit.

12 h. 53′. Eserin je 1 Tr. 1/2 o/oo.

12 h. 57′. » » 1 » 1/2 o/oo.

1 h. 5′. » » 1 » 1 o/oo. Keine Verengr.

1 h. 13′. » » 1 » 1/2 o/oo.

1 h. 24′. Beiderseits noch weit, ohne Reaktion.

11. Pupillen eng., prompte Reaktion bis zur spaltförmigen Verengerung.

12 h. 54′. 1 c.c. (0,05 mgr.) Atrop. sulf. r. S.

1 h. 10′. Reaktion etwas träger. Pupillen viel weniger eng.

1 h. 32′. Reaktion etwas träger. Pupillen viel weniger eng. (Bei elektrischer Beleuchtung (nahe) : spaltförmig.)

1 h. 34′. 1 c.c. (0,05 mgr.) r. S.

1 h. 48′—50′. Deutlich aber träge Reaktion mit Glühbirne; nicht mehr eng.

1 h. 55′. Je 1 Tr. Eserin 1/2 o/oo.

2 h. Geringe Reaktion, eher mehr rechts, mittlere Weite.

2 h. 7′. Je 1 Tr. Eserin 1/2 o/oo.

2 h. 8′. Mittlere Weite, träge, aber deutliche Reaktion.

2 h. 9′. Je 1 Tr. Eserin 1/2 o/oo.

2 h. 12′. Lichtreaktion beiderseitig weniger träge.

2 h. 14′. Je 1 Tr. Eserin 1/2 o/oo.

2 h. 19′. Pupillen schon beim Oeffnen ohne Glühlicht enger, gute Reaktion schon auf Tageslicht.

2 h. 20′. Je 1 Tr. 1/2 o/oo.

2 h. 24′. Pupillen mittelweit eng., werden bei längerem Oeffnen fast maximal eng.

2 h. 25′. 2 Tr. Eserin 1/2 o/oo.

2 h. 32′. Je 1 Tr. Eserin 1/4 o/o.

2 h. 36'. Nach längerem Schliessen mittelweit, ziemlich prompte Reaktion, nach kürzerem Schluss darauf noch eng. Beiderseitig ganz gleich.

2 h. 39'. 2 Tr. Eserin 1/4 %.

2 h. 44'. Auch nach längerer Schlusszeit ziemlich eng; gute Reaktion.

Lebenslauf.

Am 1. Februar 1880 als Sohn des Kaufmanns Richard Eppenstein in Breslau geboren, besuchte ich daselbst das Johannes-Gymnasium, wo ich Ostern 1898 die Abgangsprüfung bestand. Ich studierte darauf Medizin in Freiburg i. B. 1 Semester, dann in Breslau 3, in Berlin und München je 1 und in Breslau wieder 3 Semester. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 24. Februar 1900 in Breslau, ebenda beendete ich am 31. Januar 1903 die ärztliche Prüfung. Im Sommer 1900 diente ich als Einj.-Freiw. beim Kaiser Alexander Garde-Grenadier-Regiment No. 1 in Berlin, seit 1. März 1903 bin ich Einj.-Freiw. Arzt, zuerst beim Grenadier-Regiment König Friedrich III (2. Schles.) No. 11 in Breslau und seit 1. Mai d. J. beim 3. Oberschles. Inf.-Reg. Nr. 62 in Cosel O/S.

Als Student hörte ich die Vorlesungen, Kliniken und Curse folgender Herren:

v. Bauer, Bollinger, Bonhöffer, Born, Brefeld, H. Cohn, Czerny, Dürck, Filehne, Flügge, Fränkel, Fuchs, Gusserow, Hasse, Heine, Henke, Henle, Hürthle, Kast †, Keibel, Kiliani, Kionka, Küstner, Ladenburg, Mann, O. E. Meyer, v. Mikulicz-Radecki, Neisser, Ponfick, Rickert, Röhmann, Schäffer, Schmitt, R. Stern, Thiemich, Tietze, Uhthoff, Weismann, Wernicke.

Allen diesen Herren bin ich zu grösstem Danke verpflichtet

Thesen.

1. Die Wirkungsweise der therapeutischen Strychnin-Injektion an der Schläfe ist eine resorptive.
2. Organische Herzaffektionen werden durch Gravidität im allgemeinen ungünstig beeinflusst.
3. Bei der diagnostischen Verwertung von Lungenspitzen-Befunden ist das Vorhandensein auch geringer skoliotischer Erscheinungen auf das sorgfältigste zu berücksichtigen.